

Title	2-1 霊長類を用いた「瘀血(おけつ)」病態の分子生理学・分子生物学的解明(X.共同利用研究 2.研究成果)
Author(s)	後藤, 博三
Citation	霊長類研究所年報 (2009), 39: 105-106
Issue Date	2009-09-10
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/166700">http://hdl.handle.net/2433/166700</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

の増大とともに、食肉類の下顎臼歯のサイズ比は、他の多くの哺乳類で知られる一般的なパターンから外れる傾向がみられた。以上のことから、食肉類は臼歯形態において高い可塑性を持っており、そのために多様な形態を進化させてきた可能性が考えられた。

## 1-2 霊長類の網膜黄斑に特異的に発現する遺伝子群の同定

古川貴久, 井上達也 ((財)大阪バイオサイエンス研究所)

対応者: 大石高生

ヒトを含めた霊長類の網膜は中心部に黄斑という特徴的な構造をもつ。黄斑部では、視細胞の中でも錐体細胞が高密度に存在し、これにより黄斑構造を持つ生物は良好な視力が得られる。実際、近年日本を含む先進国で増加傾向にある加齢性黄斑変性症などの黄斑疾患は、重篤な視力低下や失明の原因となっている。これまで、黄斑発生の分子メカニズムについての報告はほとんどみられない。われわれは、黄斑発生に関わる遺伝子群の同定を目的として、周産期のアカゲザルの網膜を黄斑部と周辺部に分けて採取し、それぞれの総 RNA についてマイクロアレイを用いて遺伝子発現を比較した。現在のところ、30 遺伝子のうち 9 遺伝子については少なくとも黄斑部の視細胞層に高い発現を認めた。これらのうち、我々は SREBP2 (sterol regulatory element binding protein 2) に着目している。SREBP2 は脂質代謝に関わる遺伝子群の発現を広範に制御することが知られる転写因子であり、in situ ハイブリダイゼーションによってマウス網膜においても発生期視細胞に発現を認める。現在 SREBP2 の DNA 結合ドメインである bHLH-ZIP ドメインに Engrailed のリプレッサードメインを融合したドミナントネガティブ変異体を作製し、これを網膜視細胞で強制発現するトランスジェニックマウスを作製し解析中である。

## 1-3 各種霊長目における四肢運動機構の機能形態学的解析

大石元治, 浅利昌男 (麻布大・獣医)

対応者: 毛利俊雄

各種霊長類における四肢運動機能を研究する一環として、昨年度より大型類人猿の前肢筋の発達 (= 筋の質量) と、発揮筋力 (= 筋の生理学的断面積 PCSA) に着目し、研究を行っている。本年度は、昨年度のオランウータンに引き続き、チンパンジー (成体, 1 個体) を解剖する機会を得た。チンパンジーは、オランウータン

に比べ地上傾向が強いことから、両種の間には、前肢筋の発達や発揮筋力に違いがあることが予測され、それぞれに関連する筋質量や PCSA といった筋パラメータにも影響があるものと考えられる。本研究では、各筋の筋質量と PCSA を、それぞれの前肢筋の総和で割ることに より、各値の比率を算出し、比較を試みた。特に、興味深い結果として、肘関節の屈筋のなかでも、オランウータンの一関節筋である上腕筋と腕橈骨筋が、チンパンジーよりも相対的に大きな筋質量と PCSA をもち、一方、チンパンジーでは、肘関節の伸筋と屈筋の両方において、二関節筋である上腕三頭筋長頭、上腕二頭筋短頭が、オランウータンよりも相対的に大きな筋質量をもつ傾向が認められた。今後、類人猿を解剖する機会があれば、標本数を増やし、今回認められた差異が、ロコモーションの差異を反映しているかをさらに検討していきたい。

## 1-4 ニホンザル腰神経叢の観察

時田幸之輔 (埼玉医科大・短期大)

対応者: 毛利俊雄

前年度のカニクイザル腰神経叢の観察に引き続き、今年度はニホンザル腰神経叢の観察を行った。L1: 腹壁に進入し外側皮枝(Rcl)を分枝した後、側腹壁の内腹斜筋(Oi)と腹横筋(Ta)の間(第2-3層間)を走行し、腹直筋鞘に入る。腹直筋の後面から筋枝を与えた後、この筋を貫いて前皮枝(Rca)を分枝する。これは標準的な肋間神経と同様な経路と言える。L2:L3 への交通枝を分枝した後、Rcl を分枝、側腹壁の第2-3層間を走行し腹直筋鞘に入り Rca を分枝する。この Rca は錐体筋筋枝も持つ。L3:L4 への交通枝、側腹壁の第2-3層間を走行し錐体筋筋枝となる枝(RPy)、大腰筋の内側を貫き、筋の表面を下降し、深鼠径輪の外側で Ta を貫き RPy と吻合する細枝の3枝に分岐する。L4: 外側大腿皮神経、大腿神経(F)に参加する枝、閉鎖神経(O)に参加する枝の3枝に分岐する。L5:F に参加する枝と O に参加する枝の2枝に分岐する。今後は、他の霊長類の腰神経叢の観察を続けると共に、錐体筋支配神経の比較解剖学的検討を行っていきたい。

## 2-1 霊長類を用いた「瘀血(おけつ)」病態の分子生理学・分子生物学的解明

後藤博三 (富山大・医学薬学研究部),

対応者: 中村伸

これまでの検討から、「瘀血」病態を改善する漢方薬が、サルモデルの肝組織の低酸素応答関連因子の遺伝子発現に影響を及ぼすことを明らかにした。そこで、糖尿病や腎疾患モデルで有効性の認められている八味地

黄丸を用い、培養血管内皮細胞における低酸素応答関連因子の遺伝子発現を検討した。

八味地黄丸は市販のエキス原末を使用した。培養細胞はTR-BE細胞(rat 上大静脈血管内皮細胞)を用いた。八味地黄丸 100  $\mu$ g/ml を培養細胞に添加し、低酸素負荷 ( $N_2$  94%,  $CO_2$  5%,  $O_2$  1%) 下で培養し、0-36 時間におたり経時的に低酸素誘導因子である HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ , VEGFR-2, VEGFR-3, CD31, Tie-2 を RT-PCR 法により測定した。その結果、八味地黄丸を添加していない対照群では、経時的に HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  発現の増加を認めたが、八味地黄丸添加群では HIF の増加を認めなかった。また、HIF の下流に存在する VEGFR-2, VEGFR-3, CD31, Tie-2 においても、同様の結果であった。

今回の検討により、八味地黄丸は低酸素負荷に対する血管内皮細胞の保護作用を有すると考えられた。動脈硬化症病巣において、低酸素は血管平滑筋の増殖と遊走を促進し、動脈硬化の内膜肥厚の一因であることが報告されている。このことから、八味地黄丸の抗動脈効果作用の作用機序の一つに低酸素応答因子への関与が示唆された。

## 2-2 サル類の加齢に伴う自然発生病変の病理学的解析

山手丈至 (大阪府立大・院・生命環境)

対応者：中村伸

バイオメディカル研究におけるサル類のモデル動物としての有用性を確立する目的で、老齢のニホンサル雌に自然発生した 3 種の腫瘍性病変の病理学的解析を行った。サルでは初発例となる腹膜悪性中皮腫の病理学的特性を明らかにし、胸膜に好発するアスベスト暴露が原因となるヒトの悪性中皮腫とは発生部位が異なることを示した。さらに、脾に発生した血管腫について、この腫瘍は、血管内皮とマクロファージの双方の特性を有する脾洞を構成するユニークな壁細胞に由来する壁細胞血管腫(littoral cell angioma)であることを明らかにした。この腫瘍は、ヒトでの発生は極めて少なく、犬や猫での報告はなく、サルでは初めての症例であることを示した [1]。さらに、肝癌について、その細胞特性を免疫組織化学的に解析し、構成細胞は脱分化状態の肝細胞の特性があることを明らかにした。ヒトを含めた哺乳動物種間の様々な疾病を比較病理学的に解析することは、動物固有の生物学的特性の解明に繋がると考える。腫瘍を含めたサル類に見出される種々の加齢性病変を解析することは、サル類の生態を明らかにする上で大変意義がある。[1] Yamate J, Izawa T, Kuwamura M, Mitsunaga F, and Nakamura S. 2009. Vasoformative Disorder, Resembling

Littoral Cell Angioma of the Spleen in a Geriatric Japanese Macaque (*Macaca fuscata*). *Vet Pathol* (in press).

## 2-3 霊長類のエネルギー節約遺伝子

竹中晃子 (名古屋文理大・健康生活)

対応者：中村伸

エネルギー節約遺伝子は食物が乏しい環境下では有利に働くが、過剰の場合には肥満を引き起こす変異遺伝子のことである。 $\beta 3$  アドレナリン受容体 (ADRB3) は寒冷、食物摂取などの刺激により、脂肪細胞から脂肪を分解し、生じた脂肪酸により UCP1 (脱共役タンパク質) を活性化し熱産生を行う。これまで調べた各種 136 頭の霊長類全てが Arg64 節約型であった。一方 UCP1 の遺伝子は 5' 非翻訳領域の-112 が A から C に変異すると発現量が 1/3 に低下するため、発熱量が低下する。日本人の C の頻度は 4% である。各種非ヒト霊長類 139 頭では全てが A 型をもっていた。このことから、非ヒト霊長類はアドレナリン受容体の機能を低下させ、脂肪分解を抑制していたが、その情報の下流にある UCP1 遺伝子の発現を抑制することなく効率的に熱産生していたことが明らかになった。さらに PPAR $\gamma$  は繊維芽細胞から脂肪細胞に分化誘導し、高脂肪食下ではインスリン抵抗性因子を放出させる。この PPAR $\gamma$  の Pro12Ala 変異は日本人で 4%、コーカソイドで 20% の頻度でありインスリン抵抗性を改善するが、103 頭の各種霊長類では全て Pro12 型であった。野生霊長類は高脂肪食を摂取できるときに有利に脂肪として蓄積することが明らかとなった。

## 3-1 野生ニホンザルの幼年期における毛づくろいの音声使用

菅谷和沙 (神戸学院大・院・人間文化学)

対応者：半谷吾郎

ニホンザルは毛づくろいを円滑に進めるために様々な音声を用いることが知られているが、音声使用の学習過程については十分に調べられてこなかった。そこで本研究では、離乳前のアカンボウがどのように音声使用を学習するかを検証した。

2008 年 4 月から 9 月に、鹿児島県屋久島に生息するニホンザルのアカンボウ (雌雄 3 頭ずつ) を個体追跡し、デジタルビデオカメラを用いて毛づくろいの行動を中心に記録した。

調査の結果、毛づくろいの音声使用は、生後 3 ヶ月ごろまでに学習されることが明らかになった。これは、リップスマッキング、ハグハグ、催促行動などが現れるのと同時期である。